

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° 659

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS
(Mention Médecine)

PAR

Alojzy KAZMIERCZAK

Né le 1^{er} Juin 1902, à Wagrowiec (Pologne)

**Contribution à l'Etude de
l'angiomatose hémorragique
familiale**

**Maladie de Rendu-Osler
à propos de deux cas particuliers**

Président : M. FIESSINGER, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ
11 et 13, Rue de l'Ecole de Médecine
PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS
(Mention Médecine)

PAR

Alojzy KAZMIERCZAK

Né le 1^{er} Juin 1902, à Wagrowiec (Pologne)

**Contribution à l'Etude de
l'angiomatose hémorragique
familiale**

**Maladie de Rendu-Osler
à propos de deux cas particuliers**

Président : M. FIESSINGER, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ
11 et 13, Rue de l'Ecole de Médecine
PARIS

LE DOYEN TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERÉ.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTIN.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	GARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

MELINE Pathologie chirurgicale.
 ARIETY Pathologie médicale.
 ENARD (Henri) Pathologie médicale.
 ERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 OULIN Pathologie médicale.
 ULLIARD Histologie.
 ATHALA Pathologie médicale.
 HEVALLIER .. Pathologie médicale.
 OSTE Pathologie médicale.
 OGNON Physique.
 EY Crologie.
 UNCK Pathologie chirurgicale.
 ALLIARD Parasitologie.
 ASTINEL Bactériologie.
 E GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 E GENNES ... Pathologie médicale.
 AYET Physiologie.
 IROUD Histologie.
 AGUENAU Pathologie médicale.
 ALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 AZARD Pharmacologie.
 UGUENIN Anatomie pathologique.
 ANNON Hygiène.
 ABBE (Henri) . Chimie biologique.
 ACOMME Obstétrique.
 ANTUEJOUL .. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY ... Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI . Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 J. BEZANÇON .. Hydrologie.

II. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GLAVE Pathologie chirurgicale.
 ISQUET Pharmacologie.
 HAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PHILIBERT Bactériologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ..	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VAL-			
LERY - RADOT			
SEZARY			
MM.			
ECALLE	Clinique obstétricale.		
GUENIOT			
LE LORIER			
LEVY-SOLAL ...			
METZGER			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie Clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA CHERE MERE

*à qui je dois tout et dont je garde-
rai le souvenir avec une pieuse
vénération.*

A MON CHER PERE

*Faible témoignage de mon affection
et de ma reconnaissance.*

À MES SŒURS ET MON FRÈRE

*dont l'affection pour moi fut tou-
jours un grand réconfort.*

A MON BEAU-FRÈRE

A TOUS MES AMIS

A S. E. MONSIEUR L'AMBASSADEUR DE POLOGNE

Julyusz LUKASIEWICZ

*Témoignage de ma gratitude et de
ma respectueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOËL FIESSINGER

Professeur de Pathologie expérimentale
et comparée

Médecin de l'hôpital Necker

Officier de la Légion d'Honneur

*qui m'a fait le grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette
thèse, mes remerciements et ma
gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR WEISSMANN-NETTER

Médecin des Hôpitaux

*qui a inspiré le sujet de ce travail
et n'a cessé de nous prodiguer ses
conseils avec une inlassable bien-
veillance. Qu'il trouve ici l'ex-
pression de notre gratitude pro-
fonde.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Professeur VAQUEZ, in memoriam,
Monsieur le Professeur BABINSKI, in memoriam,
Monsieur le Professeur LENORMANT,
Monsieur le Professeur CARNOT,
Monsieur le Professeur WEIL-HALLÉ,
Monsieur le Professeur GUILLAIN,
Monsieur le Professeur LEMIERRE,
Monsieur le Professeur LEMAÎTRE,
Monsieur le Professeur LEGUEU,
Monsieur le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE,
Monsieur le Professeur TERRIEN,
Monsieur le Professeur agrégé SÉZARY,
Monsieur le Docteur DEVRAIGNE,
Monsieur le Docteur WEISSMANN-NETTER,
Monsieur le Docteur GARCIN.

A MES MAITRES DE LA FACULTE

HISTORIQUE

L'angiomatose hémorragique familiale a été individualisée par William Osler, en 1901, qui a mis en valeur son caractère familial dans la publication de ses trois observations : « On a family form of recurring epistaxis associated with multiple telangiectasis of the skin and mucous membranes. »

Cette affection a été déjà observée et décrite avant Osler, par Wickham Legg (1876, Hémophilie avec naevi multiples), Chiari (1887), Chauffard (1896, Hémophilie avec stigmates télangiectasiques), mais c'est Rendu, en 1896, par sa publication « Epistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux », qui a eu le premier le mérite de la séparer de l'hémophilie.

L'étude fut complétée par Weber (de Londres) dans une série de travaux, aussi ce syndrome est-il encore connu dans la littérature anglo-américaine sous le nom de maladie d'Osler (*Osler's disease*), ou de maladie de Rendu-Osler-Weber

(*Rendu-Osler-Weber's disease*). L'étude a été reprise par Hyman L. Goldstein qui proposa la nouvelle appellation d'angiomatose hérédo-familiale avec hémorragies et fit rentrer dans son cadre toutes les épistaxis, hémoptysies, hématuries, gastrorhagies, etc., familiales.

C'est Gjessing, en 1916, qui publia le premier dans la littérature allemande trois cas personnels et réunit tous les travaux connus jusque-là sur cette affection. Depuis les travaux se succèdent et les observations deviennent de plus en plus nombreuses, aussi bien en Europe qu'en Amérique, qui tous montrent l'uniformité du tableau clinique de cette maladie.

Nous indiquons ici seulement :

En Allemagne les études très détaillées de Curtius en 1928 : « Untersuchungen übe das menschliche Venensystem I. u. II. Mitteilung » et « Septumvaricen und Oslerche Krankheit als Teilerscheinung allgemeiner ererbter Venenwanddysplasi (Status varicosus) » ; ensuite, en 1933, l'étude histologique très complète, de Rosenthal et Unna : « Über das Wesen der Oslerchen Krankheit ».

En France, à côté de nombreuses observations, nous citons ici seulement les travaux très intéressants de P. Emile-Weil : « Etude sur les angioma-teux » (Le Sang, 1927), P. Emile-Weil et Isch-Wall :

« Angiome et hémogénie » (Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1930). Ensuite la très belle publication sur « l'Angiomatose hémorragique familiale » de Ch. Aubertin, R. Lévy, et M^{lle} Baclesse. Ces auteurs proposent de désigner cette affection sous le nom de « Rendu-Osler », non pas dans le but d'éviter la confusion avec « l'endocardite d'Osler », mais parce que Rendu eut le premier le mérite de la distinguer de l'hémophilie.

Ajoutons encore que, suivant M. Moulonguet, la dénomination de Rendu-Osler est injuste et cette affection devait s'appeler « maladie de Legg-Chauffard ».

Les nombreuses observations de la littérature anglo-américaine, française et allemande, dont nous nous sommes servis et qui ne sont pas mentionnées ici, seront citées à leur place au cours de ce travail.

OBSERVATIONS

OBSERVATION PREMIÈRE, recueillie à la consultation de médecine de l'hôpital Bichat, dans le service de notre Maître, le D^r Weisman-Netter.

G..., C..., 42 ans, ménagère, mariée, sans enfant, est venue consulter au mois de mai 1936 pour des règles fréquentes et abondantes qui la fatiguaient beaucoup, une adénopathie cervicale bilatérale sans fièvre. En même temps, elle présentait des angiomes sur la figure et une curieuse formation variqueuse au bras gauche.

Antécédents personnels. — Depuis sa naissance la malade avait à la face antérieure du bras gauche, au-dessus du coude, des varices qui augmentaient progressivement, devenaient inesthétiques et gênantes. A l'âge de 16 ans, ces phlébectasies sont devenues, d'après la malade, du volume de son poing et, voulant s'en débarrasser, elle a subi une opération. Au cours de cette exérèse, il n'y avait

pas d'hémorragie spécialement abondante, mais, déjà un an après, survenait une nouvelle formation variqueuse au-dessus de l'ancienne cicatrice.

Réglée à l'âge de 12 ans, les règles étaient régulières au début, mais assez abondantes. En même temps elle a commencé à saigner du nez, ses épistaxis survenaient par périodes sans aucune cause, étaient assez abondantes au début; elles se sont atténuées après la première année, mais ont subi une recrudescence plus tard.

Vers l'âge de 35 ans sont apparues des petites taches rouges sur la figure, qui ont grossi un peu par la suite. Depuis cette époque, les épistaxis ont augmenté d'intensité et de fréquence (trois à quatre fois par jour, parfois la nuit). Les règles aussi survenaient deux fois par mois et duraient 7 à 8 jours. Celles-ci se sont encore plus accentuées depuis 4 ans où chaque été elle a fait une hémorragie utérine particulièrement abondante; à la dernière, elle a perdu pendant 3 jours 1 litre 1/2 de sang. Aussi cet état a provoqué une grande faiblesse avec vertiges. L'examen gynécologique pratiquée à ce moment n'a rien révélé d'anormal.

Notons encore que la malade a toujours eu des petites hémorragies rectales; elle a saigné quelquefois des gencives, au moment du brossage des dents.

Antécédents familiaux. — Mari bien portant, B. W. négatif. Le père de la malade est mort accidentellement à l'âge de 40 ans. Il avait les mêmes varices au bras gauche. Le frère du père avait des varices laryngées; il a été opéré d'un varicocèle.

La malade ne se rappelle pas si quelqu'un de la famille avait des hémorragies ou des angiomes.

Examen clinique. — En examinant la malade, on trouve : 1° En dehors des fines télangiectasies des joues, deux angiomes sur la joue gauche, un autre sur la lèvre inférieure, et un plus petit et plus récent sur la joue droite. Tous ces angiomes qui sont de la grosseur d'une tête d'épingle, à celle d'une lentille, surtout celui de la lèvre inférieure, font une saillie à la surface du tégument. Ils sont à bords réguliers, de couleur violacée, palissant mais ne disparaissant pas à la vitropression. La vitropression atténuée n'a pas permis de mettre en évidence un tronc vasculaire pulsatif, au contraire de ce qui a été observé en premier par MM. Flandin et Soulié en 1928, puis par MM. Milian et ses collaborateurs en 1933.

2° Au bras gauche, à la face antérieure, environ 5 c/m au-dessus du pli du coude, une cicatrice provenant de l'exérèse des phlébectasies à l'âge de

16 ans, dont nous avons parlé plus haut. Immédiatement au-dessus, on voit des phlébectasies sous-cutanées, courtes, sinueuses, de la grosseur d'un crayon. Dans la plus grosse des varices on sent deux petits noyaux durs comme des grains de plomb.

Une dilatation veineuse de la grosseur d'une noisette à l'extrémité inférieure de l'avant-bras droit dans laquelle on sent également un grain dur.

Une petite varice à la face dorsale de la phalange du quatrième doigt droit.

Une petite varice au mollet gauche. Pas de varices ni d'angiomes sur d'autres parties du corps, ni sur la muqueuse buccale.

Les examens du nez et de la gorge ainsi que celui du fonds d'œil, faits à la polyclinique, n'ont rien donné d'anormal. La rectoscopie était aussi négative.

Cœur et poumons normaux même radiologiquement. Le foie et la rate de volume normal. Système nerveux normal. Tension artérielle : 12×8 au Vaquez. Urines : pas d'albumine ni de sucre. Le signe du lacet était négatif. Le temps de saignement (épreuves de Dukes) était de 3 minutes. Le temps de coagulation, de 10 minutes. B. W. négatif. Globules rouges : 3.970.000; globules blancs : 9.500; hémoglobine : 85 %; plaquettes : 230.000; pourcentage

leucocytaire : polynucléaires neutrophiles, 77 % ; polynucléaires éosinophiles, 2 % ; grands mononucléaires, 4 % ; moyens mononucléaires, 16 % ; lymphocytes, 1 %.

Suivant l'indication de notre Maître, la malade a reçu une série d'injections intramusculaires de sang de son mari, et du fer réduit par la bouche.

Deux mois après, la malade, dont l'état général s'est beaucoup amélioré, et les hémorragies ont sensiblement diminué, a subi une nouvelle exérèse des phlébectasies au bras gauche. La biopsie a donné le résultat suivant : « Paroi veineuse excessivement épaisse en état de nécrose, sauf sur une assez mince épaisseur de la zone externe, il n'y a plus aucun élément vivant. Au centre, dans la lumière, masse solide plus ou moins fragmentée, mais ne présentant pas de calcification. » Ainsi les noyaux durs, perceptibles à la palpation, sont dus, sans doute, au thrombus pénétré par la sclérose mais non calcifié.

Nous avons revu la malade un an après, son état général était bon, elle n'a pas eu de nouvelle épistaxis, ses règles survenaient régulièrement et duraient environ 5 jours, mais il y avait encore par moment un peu de sang rouge dans les selles. Ainsi l'hétéro-hémothérapie a donné un bon résultat.

Mais fait curieux, la malade présenta une nouvelle petite varice au niveau de l'ancienne cicatrice.

En résumé, il s'agit ici d'un cas très particulier de maladie de Rendu-Osler, caractérisé en dehors des signes classiques décrits dans cette affection (hémorragies nasales, digestives et génitales, de téléangiectasies et angiomes cutanés et cutanéomuqueux), de l'existence de paquets phlébectasiques avec son caractère héréditaire localisé en diverses régions non symétriques du membre supérieur, récidivant à chaque exérèse et dont l'examen histologique a montré une véritable nécrose de tout l'ensemble des tuniques veineuses à leur niveau envahissant même la lumière du vaisseau.

OBSERVATION DEUXIÈME (personnelle).

B..., A..., chauffeur, âgé de 64 ans, est venu à la consultation le 18 décembre 1937, pour des hémorragies rectales depuis 8 jours. Deux semaines plus tard, il a été hospitalisé, parce que ces hémorragies devenaient de plus en plus abondantes (environ 300 cm³ de sang rouge par 24 heures), ayant provoqué une grande faiblesse avec vertiges, bourdonnements d'oreilles, mouches volantes et perte d'appétit.

Antécédents personnels. — Le malade, qui est d'une bonne constitution générale, n'a eu aucune maladie dans son enfance, il n'a jamais été constipé, il n'a jamais eu de douleurs abdominales ni épigastriques.

Depuis l'âge de 6 ou 7 ans, il avait des épistaxis qui dont duré par périodes jusqu'à l'âge de 50 ans. Elles n'étaient pas très abondantes au début, mais augmentaient progressivement et étaient particulièrement fréquentes au printemps et en automne, où elles se renouvelaient parfois 3 à 4 fois par jour, quelquefois même la nuit sans aucune cause.

Vers l'âge de 30 ans environ, sont apparues quelques petites taches rouges sur la figure, avec des petites varicosités sur le nez, qui sont devenues progressivement plus nombreuses.

A l'âge de 50 ans, les épistaxis se sont arrêtées complètement.

Deux ans après sont survenues les hémorragies rectales. Celles-ci se reproduisaient une ou deux fois par an et duraient, au début, 15 jours à 3 semaines. Il y a 6 ans, au cours d'une grippe, il avait saigné très abondamment, en une journée il aurait perdu plus d'un litre de sang rouge avec des caillots. A ce moment, il était très fatigué et anémié et obligé de garder le lit pendant un mois. Les recherches des amybes dysentériques ou leurs kys-

tes dans les selles, pratiquées à ce moment, étaient négatives. Depuis, les hémorragies rectales étaient toujours assez fortes et duraient parfois 4 semaines, mais son état a vite repris dans les intervalles.

Le malade a remarqué qu'il saignait davantage quand il avait des contrariétés. Il y a 4 ans, il avait saigné d'un angiome au gros orteil du pied gauche, après un traumatisme. Cette hémorragie était très difficile à arrêter.

Antécédents familiaux. — Deux enfants morts de méningite à 16 mois et 2 ans. Deux frères morts par accident de travail, à 18 et 58 ans. Le plus jeune avait des épistaxis fréquentes depuis l'enfance. L'autre était le seul dans la famille qui n'a jamais saigné.

Des deux autres frères : un a 68 ans; il avait des épistaxis depuis l'enfance, et sur la figure des petites taches rouges et des varicosités sur le nez. Il a été opéré il y a deux ans d'une hernie étranglée. L'autre a 60 ans. Notre malade l'a toujours vu saigner du nez. Il avait aussi des varicosités sur le nez et la figure avec des petits angiomes.

Le père et la mère n'ont jamais eu de saignements de nez. Des six frères du père le malade a connu seulement deux; ils avaient des épistaxis fréquentes.

Examen du malade. — Le cœur, les poumons, le système nerveux sont normaux. Le foie et la rate non augmentés de volume. Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. B. W. négatif. Varicocèle gauche, hernie inguinale gauche (porte ceinture depuis longtemps). Membres inférieurs : un cordon variqueux accentué à la face interne de la jambe gauche, quelques varicosités au creux poplité gauche. Un petit réseau de varicosités superficielles sur les deux cuisses. Un petit angiome au tiers supérieur de la cuisse gauche, face antérieure. Sur le thorax et le ventre, quatre petits angiomes disséminés, couleur rouge cerise.

A l'avant-bras gauche et au droit, de chaque côté, un angiome de la grosseur d'une tête d'épingle. Un petit angiome au bras gauche. Quatre petits angiomes punctiformes au bras droit. Un angiome de la grosseur d'une grosse tête d'épingle au-dessus de la clavicule droite.

Face : nombreuses télangiectasies fines sur le menton, les joues, les lèvres, les oreilles, et quelques varicosités plus accentuées sur les ailes du nez. Deux petits angiomes punctiformes de la région temporale droite. Trois petits angiomes sur la paupière inférieure gauche. Un angiome plus tumescent de la grosseur d'une lentille sur la lèvre supérieure, près de la commissure labiale gauche.

Deux petits angiomes sur la gencive supérieure au niveau des incisives. Les petits angiomes comme les télangiectasies disparaissent à la vitropression forte, les plus gros palissent seulement, mais on n'a pu constater des pulsations dans aucun à la vitropression atténuée.

Examen hématologique. — Globules rouges : 4.850.000; globules blancs : 7.200; plaquettes : 232.000; hémoglobine : 80 %; valeur globulaire : 0,82, morphologie normale; polynucléaires neutrophiles : 68 %; éosinophiles : 3 %; basophiles : 1,5 %; lymphocytes : 19 %; monocytes : 17 %; cellules anormales : 1,5 (métamyélocytes); temps de coagulation : 10 minutes, rétraction normale; temps de saignement : 5 minutes; signe du lacet négatif; urée sanguine : 0 gr. 24 0/00.

L'examen du nez et de la gorge fait à la « Polyclinique » était négatif. L'examen de la région anale n'a pas montré de bourrelets hémorroïdaires. La rectoscopie a montré une muqueuse rouge, congestionnée, mince, avec un lacs de fines capillarités et un piqueté hémorragique qui se continuait jusqu'à l'ampoule rectale. La muqueuse était très fragile et saignait facilement, malgré les précautions qui avaient été prises.

En résumé, il s'agit ici de l'angiomatose hémorragique familiale caractérisée : 1° par des hémorragies, épistaxis depuis l'enfance, jusqu'à l'âge de 50 ans, puis après deux ans d'arrêt, des hémorragies intestinales; 2° par l'apparition tardive (30 ans environ) d'angiomes et de télangiectasie à prédominance sur la figure, puis sur le reste du corps et ensuite des angiomes de la muqueuse rectale, qui sont le siège d'hémorragies périodiques.

Ensuite, une hernie inguinale gauche, un varicocèle gauche, des varices et varicosités de jambes. Ces divers éléments ont été étudiés par Curtius comme faisant partie de l'état d'une dysplasie générale et surtout mésenchymateuse dans lequel cet auteur fait entrer la maladie de Rendu-Osler.

ETUDE CLINIQUE

Le tableau clinique essentiel de l'angiomatose hémorragique familiale, ou maladie de Rendu-Osler, est caractérisé par la triade symptomatique : des hémorragies répétées débutant dans le jeune âge, des angiomes et télangiectasies apparaissant plus tardivement, et enfin son caractère héréditaire et familial particulier.

On peut lui décrire schématiquement deux périodes successives :

1° *Période hémorragique.* — Le premier symptôme qui ouvre le début de cette affection sont les hémorragies. Elles se manifestent le plus souvent sous forme d'épistaxis et commencent dans la deuxième enfance ou au moment de la puberté, mais parfois elles peuvent être plus tardives : 20 à 30 ans (Kosiner, Milian et ses collaborateurs), même 40 ans (Duvoir et ses collaborateurs, Van Bogaert); ces épistaxis constituent dans la grande majorité des cas, pendant longtemps, la seule manifestation de ce syndrome; elles sont d'abord iso-

lées et peu abondantes, mais ont la **tendance** d'augmenter avec l'âge. Dans d'autres cas, elles **peuvent** s'arrêter pendant quelque temps. Elles sont spontanées et surviennent aussi bien le jour que la nuit, et il n'est pas rare que le malade se réveille le matin avec un oreiller taché de sang et le nez et la gorge encombrés de sang coagulé. Les traumatismes même légers, le mouchage, le rire, l'abaissement de la tête, etc., augmentent à ce moment la fréquence et la durée de ces hémorragies. Pendant certaines périodes, surtout au printemps, ou à l'approche des règles, elles peuvent durer plusieurs jours et se reproduire jusqu'à deux ou trois fois par jour.

En dehors des épistaxis on peut observer des saignements des gencives ou de la langue; les règles chez la jeune fille s'installent en général normalement, mais elles peuvent être parfois assez abondantes (R. Lévy) (Obs. II); les métrorrhagies à cette période étaient signalées par Hugh.

Ainsi, pendant cette première période de la maladie de Rendu-Osler, tout se borne en général à des hémorragies récidivantes, mais il est exceptionnel qu'elles entraînent une anémie grave (Rosenthal et Unna). Cependant MM. Ch. Aubertin, R. Lévy et M^{lle} Baclesse (Presse Médicale, 4 février 1933) pensent qu'il existe déjà dans la plupart des cas des

anomalies vasculaires et même des télangiectasies. Ces auteurs trouvent d'ailleurs confirmation de leur opinion dans le fait que les médecins qui ont pu examiner attentivement les jeunes enfants souffrant d'épistaxis, issus de parents eux-mêmes atteints de la maladie complète, ont souvent constaté la présence chez les premiers de petites ectasies capillaires de la muqueuse nasale et parfois même de petits angiomes cutanés et muqueux.

2° *Période d'angiomatose hémorragique proprement dite.* — Le deuxième symptôme capital de la maladie est l'angiomatose qui se manifeste dans la grande majorité des cas entre 20 et 30 ans. Ce début peut être plus précoce, mais il est parfois plus tardif aussi, 40 à 50 ans (P. Weber, Josserand, Milian et ses collaborateurs, Wittkover et Rascy, Duvoir et ses collaborateurs, Rosenthal et Unna, V. Bogaert) ou 62 ans (Laffont). Elle peut affecter différents aspects, d'angiomes ou de télangiectasie, qui d'ailleurs coexistent très souvent chez le même malade et se développent progressivement ou par poussées successives.

Les télangiectasies sont des réseaux de capillosités ou de veinosités distendues. Les angiomes sont des petits points rouge vif, surélevé ou non, en tête d'épingle, desquels peut irradier un réseau capil-

laire formant ainsi un angiome stellaire. D'autres sont plus développés, plus saillants, formant un petit nodule arrondi avec des contours bien limités, gros comme un grain de mil, ou un demi-pois, sans réseau périphérique apparent réalisant parfois l'aspect classique de la tache rubis.

La coloration de ces angiomes peut aller du rouge vif au rouge carminé ou violacé. A certains moments notamment au moment des règles, ou l'été, ils sont plus volumineux et plus foncés. La vitropression forte efface les petits éléments, les autres pâlisent ou sont à peine modifiés. MM. Flandin et Soulié, puis MM. Milian, Perrin et Langlois ont pu faire apparaître chez leurs malades, par la vitropression atténuée, sur certaines taches, un tronc vasculaire du diamètre d'une pointe d'aiguille, animé de battements, ce qui semble prouver que les angiomes ne sont pas seulement localisés sur le système veineux, ou capillaire, mais peuvent atteindre les petites artères.

Les angiomes cutanés siègent principalement au niveau de la face où ils sont les plus nombreux; ils se distribuent irrégulièrement des deux côtés, d'une façon asymétrique, intéressant les joues, les tempes, les oreilles, le menton, les lèvres, le nez, les paupières, le front et même le cuir chevelu.

Au niveau des membres, on les trouve aux bras

et à l'avant-bras, mais surtout aux doigts, où ils se développent soit sur la pulpe des dernières phalanges, soit dans la région péri- et sous-unguéale. Les membres inférieurs sont plus rarement intéressés (Sézary et ses collaborateurs). On les trouve parfois sur le cou, le thorax ou l'abdomen.

Les angiomes des muqueuses, qui coexistent pratiquement avec éléments cutanés, sont également très nombreux. Sur la muqueuse nasale on les voit à l'entrée même des narines, sur le septum, les cornets moyen et inférieur; ensuite sur la muqueuse buccale où ils siègent sur les lèvres, les gencives, la langue et notamment à la pointe et sur les bords, à la face interne des joues, le voile du palais, la luette; ils peuvent descendre jusqu'à la trachée et les bronches (Obs. de M. Halphen et obs. Cordier et ses collaborateurs), quelquefois on les trouve sur la conjonctivite palpébrale ou oculaire (Morard).

La muqueuse rectale peut aussi être le siège de lésions caractéristiques. MM. Cain et P. Oury ont trouvé une muqueuse irrégulière œdémateuse, très vascularisée, sillonnée de fins capillaires et parsemée d'un picqueté hémorragique, elle était friable et saignait facilement. Le maximum des lésions siégeait dans le prolongement de la commissure antérieure de l'anus, dans une zone anulaire haute

de 2 à 3 c/m, elle pouvait se continuer par une vascularisation intense de l'ampoule. Ces auteurs ont trouvé des cas où cette rectite particulière existait parfois seul, sans congestion hémorroïdaire.

Enfin, dans certaines observations, des angiomes ou des télangiectosies ont été notés à l'autopsie sur la muqueuse bronchique (Hugh), sur la muqueuse gastrique (Osler, Ullmann), sur les grandes lèvres (Sequiera). M. Gutmann signale un cas de Tuffier où une angine gastrique fut découvert à l'opération et réséqué, et un autre cas qui lui est personnel où, chez un malade mort d'hémorragie intestinale, l'autopsie montra des angiomes intestinaux.

Cutanés ou muqueux les angiomes peuvent être le siège d'hémorragies multiples qui, à ce stade de la maladie augmentent d'intensité. Aussi peut-on voir les hémorragies des lèvres, de la langue et des gencives, des hémoptysies (Observation de M. Halphen et Obs. Cordier, Lazère, Mounier-Kuhn), des hémorragies gastriques et intestinales, avec hématémèses et melæna (Gutmann, Moulonguet, Milian et ses collaborateurs, Monnier-Kuhn, Wittkover et Rascy, Obs. I et II), des hématuries (Guthrie, Arthur, Ullmann), des méno- ou métrorragies (Monnier-Kuhn, Hugh, Kosiner, notre obs. I), des larmes de sang (Morard), des hémorragies péri- et sous-unguéales (Sézary et ses collaborateurs).

A cette période, les hémorragies peuvent parfois être tellement abondantes qu'elles provoquent une anémie grave (Adant).

Les accouchements se passent normalement sans se compliquer d'hémorragies (Sézary et ses collaborateurs).

En plus des angiomes et télangectasies, il est fréquent de noter, dans la maladie de Rendu-Osler, d'autres tares vasculaires telles que des varices, des hémorroïdes, du varicocèle, des ptoses viscérales et des hernies.

Déjà, en 1927, M. P. Emile-Weil, dans ses très intéressantes études sur les angiomateux, a démontré l'existence fréquente de tares vasculaires isolées ou groupées chez ces derniers, qui consistaient soit en lésions veineuses (varices et hémorroïdes), soit en altération des capillaires de la face ou des membres, de taches rubis ou des angiomes congénitaux. A la suite de ces observations, longuement poursuivies, appuyées par de nombreux cas, l'auteur conclut que la maladie de Rendu-Osler comme les autres tares angiomateuses se développent sur un sol hépatique. Les hémorragies ne seraient pas sous la seule dépendance de la lésion locale, mais aussi de l'état anormal du sang; il y aurait presque toujours des troubles de la coagulation, d'ordre

hémogénique, et que les malades deviennent ou hémogéniques ou des hépatiques.

En 1928, Curtius en Allemagne, à la suite de ses recherches cliniques, statistiques et généalogiques sur le système veineux humain, est arrivé à la conclusion que les phlébectasies étaient l'expression d'une anomalie constitutionnelle. Il avait donné à l'état de cette dysplasie veineuse générale et héréditaire le nom de « Status varicosus » dans lequel il range toutes les phlébectasies cutanées, nasales, les angiomes, les hémorroïdes, les varicocèles, les ptoses viscérales et les hernies. D'après cet auteur, le « status varicosus » doit être considéré comme un symptôme partiel d'une insuffisance générale et héréditaire du mésenchyme.

Notons en passant, sans que cela concerne directement la maladie qui nous occupe, que le syndrome d'une faiblesse du tissu conjonctif et musculaire, où à côté des phlébectasies se trouvent des hernies, des gastro-entéroptoses, des pieds plats, a été décrit en France par MM. Loeper et Baumann sous le nom de « Leiasthénie ».

Curtius publia en 1928 l'observation d'une famille atteinte de l'angiomatose hémorragique héréditaire dans laquelle l'affection se poursuit pendant 4 générations et dont les symptômes prédominants étaient des phlébectasies, des télangectasies et des angio-

mes veineux de la figure, de la muqueuse buccale et pituitaire accompagnées d'épistaxis, ensuite plusieurs membres de la famille avaient des hernies.

L'auteur conclut que la maladie de Rendu-Osler fait partie du « status varicosus » qui est une dysplasie générale du système veineux, celle-ci conditionnée par une anomalie constitutionnelle primaire, génotypique du mésenchyme. De la littérature française, nous relevons l'observation de M. Gutmann, Laval et Schlumberger, publiée en 1932. Dans cette observation, le malade avait en dehors des angiomes multiples, des hémorragies abondantes sous forme de *melœna*, hémathémèses et gingivorragies, un varicocèle gauche très ancien, une double hernie inguinale, et une éventration abdominale post-opératoire.

Dans notre première observation, la malade présentait, en dehors des télangiectasies et des angiomes, une formation phlébectasique du membre supérieur gauche congénitale, avec un caractère héréditaire manifeste. Le malade, dans la deuxième observation avait des angiomes et des télangiectasies, des varices sur le membre inférieur, un varicocèle et une hernie. Tous ces symptômes avaient aussi un caractère nettement familial.

Habituellement les malades n'accusent pas de passé hépatique; on ne retrouve pas davantage dans

leurs antécédents héréditaires de tare hépatique patente. Toutefois, dans un certain nombre de cas, il est fait mention soit d'une hépatomégalie modérée (Josserand, Flandin et Soulié, Gutmann), soit d'une splénomégalie légère (Fitz, Hugh, Reiniger, Adant), soit d'une hépatosplénomégalie (Curschmann, Fitz-Hugh, Goffin et Bastenie, V. Bogaert). Ces modifications du foie et de la rate ont été constatées très tardivement à un âge relativement avancé de l'affection, par conséquent chez des sujets qui saignaient depuis longtemps et qui, pour la plupart, présentaient une anémie accentuée.

3° *Caractère héréditaire et familial.* — Le troisième symptôme fondamental de la maladie de Rendu-Osler est son caractère héréditaire et familial. Elle atteint aussi bien les filles que les garçons et peut être transmise par les deux sexes. D'après les auteurs qui ont procédé à des études statistiques, la proportion des sujets atteints dans une famille est d'environ 1 sur 3 (21 sur 64, Steiner; 7 sur 21, Curtius; 13 sur 31, Hugh; 5 sur 13, Kosiner), mais elle peut être moindre (5 sur 26, Steiner) ou plus élevée (15 sur 31, East; 8 sur 11, Schoen; 4 sur 9, Rosenthal et Unna). Ces observations s'échelonnent sur 3, 4 ou 5 générations.

Signalons encore le fait intéressant dans l'obser-

vation de M. Sézary et ses collaborateurs, dans laquelle la maladie épargne les membres blonds de la famille et frappe presque la totalité des bruns.

A côté de la grande majorité des cas où l'hérédité est absolument constante, il y a quelques observations (Pagniez et ses collaborateurs, Duvoir et ses collaborateurs) où la notion héréditaire faisait défaut. Ch. Aubertin et ses collaborateurs croient que la plupart de ces exceptions ne sont qu'apparentes et tiennent à ce que l'enquête familiale n'a pas été faite ou a été insuffisamment poussée. D'autres exceptions sont peut-être plus réelles, qui ont trait à des formes véritablement sporadiques comparables aux formes sporadiques de l'hémophilie.

Souvent le médecin ne voit que le malade seul en question et les renseignements de celui-ci sur son ascendance sont plus ou moins précis. D'autre part, dans l'angiomatose hémorragique familiale comme dans beaucoup d'autres maladies héréditaires, les tares peuvent sauter une ou même plusieurs générations.

L'étude des observations ne permet d'incriminer aucune cause favorisante, ni l'hérédité syphilitique, ni l'éthylisme des parents, ni la tuberculose, ni même une tare hépatique constitutionnelle et familiale. On ne relève pas non plus de trace d'hémophilie véritable dans les antécédents familiaux.

4° *Hématologie*. — L'examen du sang, de la maladie de Rendu-Osler, ne présente aucune modification qui soit pathognomonique. Les seules altérations que l'on y observe sont les signes anémiques du type post-hémorragique qui sont en rapport avec les hémorragies, accompagnées de ceux d'une régénération d'intensité variable. C'est surtout à la période avancée de la maladie, lorsque les hémorragies sont fréquentes et peu espacées, que le taux des hématies est abaissé. Il oscille le plus souvent autour de 3 à 4 millions, mais il peut être inférieur (1.680.000, Flandin et Soulié; 1.500.000, Hanes; 900.000, Rosenthal et Unna).

La résistance globulaire était normale dans les cas où il en est fait mention.

Le chiffre des leucocytes est également normal, exception faite pour quelques rares cas de leucocytose post-hémorragique (Ch. Aubertin et ses collaborateurs, Adant).

Le taux des plaquettes est sensiblement normal. Elles oscillent autour de 250.000 chez nos deux malades. Parmi les chiffres rapportés par les auteurs, nous relevons sept cas entre 100 et 200.000, 6 cas entre 200 et 300.000 et 3 cas entre 300 et 400.000; dans un cas de M. Aubertin et R. Lévy, elles étaient entre 200 et 500.000.

La coagulation étudiée dans 48 cas se faisait 43

fois dans des délais normaux et 5 fois elle était légèrement retardée. Les chiffres les plus élevés sont ceux de P. Emile-Weil (35 minutes), de Curtius (24 minutes) et de Cain et Oury (22 minutes). La rétractivité du caillot était diminuée dans deux cas de M. Aubertin, nulle dans un cas de P. Emile-Weil, normale ou non mentionnée dans les autres. Enfin P. Emile-Weil a pu noter un léger émiettement du caillot et une coloration plus jaune qu'à l'état normal du sérum transsudé.

Le temps de saignement (épreuve de Duke) s'est montré normale dans la grande majorité des cas. Les temps de 7 minutes et demi et de 12 minutes rapportés par Cushman étaient les plus longs.

Le signe du lacet a été très peu étudié, il était négatif dans nos deux cas; il était également négatif dans le cas de Duvoir et ses collaborateurs, dans les deux cas d'Adant et dans un cas de V. Bogaert. Il était nettement positif dans un cas de Ch. Aubertin et R. Lévy; légèrement positif dans les cas de : Sézary et ses collaborateurs, Gutmann, Aubertin et Robert Lévy. II. obs.

Il résulte de cette étude hématologique que, si l'on met de côté les signes anémiques éventuels, on ne décèle dans la plupart des cas aucune anomalie sanguine, et que les quelques tares hématiques ou endothéliales parfois rapportées sont variables et toujours très peu prononcées.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

D'une façon générale, l'angiomatose hémorragique familiale évolue lentement pendant des années.

Les grossesses sont bien supportées, les accouchements ne se compliquent pas par des hémorragies.

L'évolution vers l'amélioration a été exceptionnellement rapportée (Monnier-Kuhn), encore est-il probable qu'il s'agisse d'une rémission prolongée. Dans notre deuxième cas, le malade n'a pas eu d'hémorragies pendant deux ans environ.

Lorsque les saignements sont peu abondants et très espacés, l'état général ne s'aggrave pas notablement. L'aggravation est en rapport avec la répétition et l'importance des hémorragies qui peuvent parfois entraîner la mort, soit brusquement au cours d'une anémie aiguë, soit à la longue par une anémie progressive, sans parler des intolérances croissantes aux transfusions avec accidents hépatiques consécutifs (Fitz-Hugh, V. Bogaert).

Le pronostic d'ensemble de la maladie de Rendu-Osler est assez difficile à établir; nombre d'observations n'ont pu être poursuivies. On ne peut pas préciser la proportion des cas mortels, lesquels parmi les observations utilisées sont au nombre de 9, sans compter les cas familiaux rapportés par les malades seuls et par conséquent plus ou moins sujets à caution.

La terminaison fatale a plus ou moins brève échéance par anémie aiguë ou par anémie progressive semble donc relativement rare pour M. Aubertin et ses collaborateurs, mais cette éventualité doit entrer en ligne de compte dans l'établissement du pronostic vital. Par ailleurs, la gêne qu'apporte dans l'existence et dans l'activité du malade la répétition des hémorragies, aussi bénignes qu'elles soient, doit être prise en considération.

FORMES CLINIQUES

A côté de la forme typique de la maladie de Rendu-Osler, que nous venons de décrire, peut-être conviendrait-il d'isoler du point de vue évolutif les formes précoces ou infantiles s'opposant à des formes tardives, et du point de vue symptomatique des formes digestives urinaires et bronchopulmonaires caractérisées par la place importante et quelquefois prédominante que prennent par le tableau clinique ces hémorragies.

Les formes sporadiques de la maladie de Rendu-Osler ont été signalées par Chauffard, Osler, Park, Weber, Hugh et Pagniez avec ses collaborateurs, Cain et Oury, H. I. Goldstein).

D'une importance spéciale au point de vue nosologique sont les formes frustes dans lesquelles existent isolément soit des téléangiectasies, soit des hémorragies sans anomalies vasculaires apparentes, mais dont les caractères héréditaires et la coexistence dans une même famille avec des formes typiques suffisent à affirmer la réalité de ces formes.

Il existe donc d'une part des formes sans hémorragies. Ballantyne, sur 6 cas de la même famille, observe trois fois la **maladie complète** et trois fois des télangiectasies isolées de la langue. Laffont, sur 8 cas de la même famille, observe 4 cas sans hémorragies. Une malade typique de East a un fils porteur de télangiectasies sans hémorragies.

Et, d'autre part, des formes sans télangiectasies : le deuxième fils de la malade typique de East présente des épistaxis isolés. Dans la famille de Steiner vingt et un membres présentent des épistaxis, les 5 autres ont la maladie complète. Dans l'observation de Flandin et Soulié, un frère de la malade a des épistaxis répétées sans angiomes apparents. Enfin, certains membres de la famille étudiée par Schone ont également des hémorragies isolées.

Il est également permis de penser que d'autres manifestations hémorragiques familiales et héréditaires : épistaxis (Babington, 1865), hématuries (Gutterie, Pearson, Grandidier), hémoptysies (Libmann et Oddenberg), voire même certaines hémorragies des centres nerveux (Curtius) pourraient éventuellement reconnaître une semblable origine.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La structure histologique des angiomes de la maladie de Rendu-Osler a été étudiée par des biopsies par Gjessing, Arrak, Curtius, Hugh, East, Memmesheimer et Ullmann. En 1933, Rosenthal et Unna ont publié leurs études histologiques d'un cas typique où ils analysent non seulement les angiomes et la peau environnante, mais encore la peau en apparence normale chez le même sujet. Ensuite ils ont fait la comparaison avec des coupes d'autres malades du même âge atteints d'une maladie cachectisante susceptible de donner des modifications structurales. Ces recherches sont tellement complexes qu'elles méritent d'être brièvement rapportées :

Peau au niveau des télangiectasies : les vaisseaux qui apparaissent déjà à un faible grossissement, ont leur lumière très dilatée et sinueuse. Elles siègent principalement dans le corps papillaire et dans le stratum réticulaire. Frappante est non seulement la dilatation maxima, mais encore leur forme tout à

fait irrégulière qui est différente de la forme plus arrondie ou ovalaire de l'angiome simple. La cause de cette irrégularité se laisse expliquer par la vaste destruction de la substance conjonctive. Les gaines collagènes des vaisseaux sont plus ou moins incomplètes ainsi que le tissu élastique qui manque souvent; il est représenté par quelques fragments. De la même façon manque presque constamment une couche musculaire bien développée.

Ainsi les vaisseaux ne sont composés que par une seule couche endothéliale qui est entourée par un tissu conjonctif lâche, œdémateux et caduc. Déjà une légère pression sur la lamelle suffit pour provoquer des déchirures et des déformations diffuses du tissu. Cependant il y a des exceptions : surtout dans la couche moyenne, on trouve des vaisseaux solides qui présentent un tissu élastique et musculaire absolument normal; ensuite on en trouve d'autres avec un endothelium simple ou même double ou des bourgeonnements endothéliaux assez accentués qui peuvent aller jusqu'à l'occlusion complète du vaisseau.

La constatation décrite par Ullmann de néoformation vasculaire, Rosenthal et Unna pouvaient confirmer aussi. L'absence complète de la bordure endothéliale n'a pas été rare, néanmoins ces auteurs ne peuvent se libérer de l'impression que,

avec la fragilité des minces membranes vasculaires, ces images étaient provoquées uniquement d'une façon artificielle.

Tissu conjonctif : en dehors des vaisseaux béants, c'est surtout la large destruction du tissu conjonctif qui domine l'image histologique. Il s'agit ici d'une dégénérescence importante de tout l'appareil de soutien mésenchymateux de la peau, non seulement dans le chorion, mais aussi de la gaine conjonctive des cheveux, des glandes cutanées, des muscles lisses et des vaisseaux. La substance collagène est partout lâche, montre des tendances aux diverses métachromasies et contient de nombreuses lacunes et fissures. A la place d'une distribution fibrillaire normale, il existe au milieu d'un tissu œdémateux une confusion assez irrégulière de fibres conjonctives œdémateuses et déformées dans lesquelles sont dispersés des noyaux conjonctifs œdématiés et irréguliers. Beaucoup de vaisseaux collagènes montrent une destruction large en mottes, en grains et en miettes.

Tissu élastique : le tissu élastique montre des anomalies dans la coloration, la distribution, et surtout dans les parties profondes du chorion, une dégénérescence très étendue (Elastorrhaxis), en fragments gros, courts ou en forme de bâtonnets.

Annexes de la peau : les follicules pileux, les

glandes sébacées et les muscles lisses montrent peu de changement. Il y a ici aussi une dégénérescence abondante du tissu élastique et collagène environnant.

L'épiderme : celui-ci est complètement aplati, probablement par la pression de l'œdème et dépourvu de papilles.

Histologie de la « peau normale » en apparence chez le même malade : sous un épithélium d'apparence normale et un corps papillaire normal, on trouve un relâchement important du chorion avec multiplication des noyaux conjonctifs ainsi qu'un gonflement des fibres conjonctives irrégulièrement entremêlées, qui ont la tendance à la métachromasie. Les vaisseaux allongés dirigés horizontalement à paroi épaisse sont dépourvus de la sinuosité normale. Ils sont avec les canaux glandulaires le seul appui solide d'un tissu conjonctif, très lâche et faiblement coloré. Le tissu élastique aussi présente des variations tinctoriales de la normale (basophilie, aptitude tinctoriale imparfaite) ainsi que des changements morphologiques d'un faible degré.

Il résulte de ces constatations que l'image histologique de la maladie de Rendu-Osler présente un trouble symptomatique général, une faiblesse importante du mésenchyme entier de la peau et de ses annexes qui sont en rapport direct avec la dilata-

tion et la fragilité des vaisseaux superficiels et avec la tendance aux hémorragies.

Rosenthal et Unna ont fait ensuite la comparaison de ces résultats avec les coupes de deux malades du même âge, atteints de dégénérescence myocardique et cancer gastrique. La peau montrait bien des signes d'atrophie du tissu épithélial et conjonctif, mais aucun signe appréciable d'une faiblesse du tissu conjonctif, ni perte de la substance collagène. Il s'agissait uniquement d'un déplacement du tissu conjonctif et d'une certaine atrophie de pression par formation vasculaire abondante. Aussi la paroi vasculaire qui présente souvent une forte enveloppe conjonctive ne permet pas de craindre une hémorragie.

Suivant ces auteurs il résulte qu'il s'agit dans la maladie de Rendu-Osler, d'un trouble grave génotypique dans la constitution du mésenchyme entier.

Cain et Oury ont trouvé à l'examen histologique des cas d'hémorroïdes rebelles au traitement par les injections sclérosantes et secondairement réséquées, des nappes angiomateuses distendues ou non par le sang, leur revêtement formé par un endothélium doublé par une mince couche conjonctive contrastait avec la structure des veines adultes et musculueuses que l'on trouve dans les hémorroïdes habituelles.

L'examen histologique des phlébectasies dans notre première observation a montré une paroi veineuse excessivement épaisse, en état de nécrose, sauf sur une assez mince épaisseur, de la zone externe il n'y avait plus aucun élément vivant. Au centre, dans la lumière il y avait une masse solide plus ou moins fragmentée, mais ne présentant pas de calification. Il n'est pas douteux qu'il s'agissait ici d'une insuffisance endothéliale manifeste.

NATURE DE L'ANGIOMATOSE HEMORRAGIQUE FAMILIALE

Il ressort nettement de cet exposé que la maladie de Rendu-Osler ne peut être considérée comme un simple trouble vasculaire localisé indépendant de toutes tares constitutionnelles diffuses, mais qu'il s'agit d'une affection générale, dyscrasique et héréditaire.

I. — Contrairement à l'hypothèse ancienne, tous les auteurs sont actuellement d'accord qu'il n'existe aucun rapport entre l'hémophilie et l'angiomatose hémorragique familiale : ni leur transmission héréditaire et familiale, bien différente par ses caractères dans l'une et l'autre, ni les hémorragies, — provoquées, interstitielles ou externes, incoercibles et sans localisation élective dans l'hémophilie, — ni les caractères hématologiques, ne peuvent permettre de les rapprocher, d'autant plus que les télangiectasies n'ont jamais été signalées dans l'hémophilie.

II. — Ne s'agit-il pas plutôt, dans la maladie de Rendu-Osler, d'une dyscrasie endothélio-plasmatique rentrant dans le cadre de l'hémogénie ou de l'insuffisance hépatique?

A la suite de ses très intéressantes études sur les angiomatoses, M. P.-Emile Weil aboutit à cette conclusion que la maladie de Rendu-Osler, comme les autres tares angiomateuses, se développe sur un sol hépatique ou hémogénique latent. Les hémorragies ne seraient pas sous la seule dépendance de la lésion locale, mais aussi de l'état anormal du sang; il y aurait presque toujours des troubles de la coagulation d'ordre hémogénique; en outre, l'observation longuement poursuivie montrerait que la plupart de ces malades deviennent ou des hémogéniques ou des hépatiques.

Il n'est pas douteux que certains arguments paraissent être en faveur de cette conception de P.-Emile Weil.

En ce qui concerne l'existence éventuelle d'un terrain hémogénique, ou hémocrasique, c'est surtout la constatation, dans certains cas, de quelques tares sanguines plus ou moins patentes d'hémogénie : petite tendance aux ecchymoses, prolongation du temps de saignement expérimental, troubles de la coagulation, diminution du nombre des plaquettes; ensuite, les faits rencontrés dans certaines

familles ou à côté de la maladie complète figurent des cas où tout se borne à des saignements sans télangiectasies visibles, qu'il s'agisse de saignement des muqueuses externes ou encore d'hémorragies viscérales diverses dont l'origine à partir d'un angiome reste souvent à démontrer.

En faveur du terrain hépatique, il y a d'abord des arguments cliniques ou en dehors des observations, mentionnant des troubles fonctionnels du foie, légers ou discutables; il existe quelques cas de maladie de Rendu-Osler avec hépatosplénomégalie évidente; avec leurs arguments anatomiques montrant à l'autopsie l'existence d'une atrophie jaune aiguë du foie, vraisemblablement greffée sur un processus chronique hépatique, ou tout au moins liée à un fonctionnement anormal du foie. (Fitz-Hugh, Goffin et Basteni, V. Bogaert.)

III. — Pour Ch. Aubertin et ses collaborateurs, la conception de P.-Emile Weil, qui se vérifie bien souvent, sinon toujours, dans l'angiomatose banale, ne paraît pas valable, du moins dans la grande majorité des cas, pour la maladie de Rendu-Osler.

En effet, pour ce qui a trait au terrain hémogénique, il faut noter tout d'abord que l'on ne retrouve pas dans la maladie de Rendu-Osler une prédominance féminine aussi accentuée que dans

l'hémogénie; ensuite, il n'y a pas de purpura spontané, et la tendance aux ecchymoses traumatiques est rare.

Ensuite, dans la grande majorité des cas typiques, on ne relève aucune tare plasmatique du type hémogénique ou hémophilo-hémogénique. Dans les quelques rares cas où ces tares étaient signalées, elles étaient légère et dissociées, restant au second plan, et l'on peut se demander même si parfois elles ne sont pas en rapport avec un état d'anémie post-hémorragique. A ce propos, nous citons le cas de Ch. Aubertin et R. Lévy, où une malade fit une fièvre typhoïde hautement sévère, laquelle, contrairement à ce que l'on observe fréquemment chez les hémogéniques, ainsi que P.-Emile Weil l'a établi, n'affecta à aucun moment un caractère hémorragique.

En ce qui concerne l'éventualité de troubles hépatiques, ils font défaut dans la majorité des observations. Les épreuves fonctionnelles sont normales, la coagulation n'est pas retardée; enfin, dans les rares cas où les troubles hépatiques graves ont été notés, ils sont apparus à une période avancée et peuvent être considérés comme secondaires sinon terminaux.

IV. — Des arguments ci-dessus exposés, il res-

sort, ainsi que M. Aubertin et ses collaborateurs ont déjà insisté sur ce point, que la maladie de Rendu-Osler ne comporte généralement ni tares plasmatiques, ni tares hépatiques, mais qu'elle est essentiellement caractérisée par l'existence de tares proprement endothéliales réalisant le « *status varicosus* » de Curtius et conditionnées par un trouble général du tissu mésenchymateux comme les rares examens histologiques l'ont prouvé.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la maladie de Rendu-Osler n'est vraiment pas difficile qu'à la période pré-angiomateuse. Chez l'enfant, on pense souvent aux épistaxis simples par lésion banale, rarement à l'hémophilie ou à l'hémogénie; ces deux dernières affections se distinguent de la maladie de Rendu-Osler par les tares sanguines. Ensuite, la recherche du caractère héréditaire ou familial et la présence des petites tares vasculaires cutanées ou muqueuses permettra d'écarter les doutes. Par contre, à la période angiomateuse, le diagnostic doit toujours être porté; il peut être d'ailleurs un peu malaisé à faire lorsque les angiomes sont peu nombreux ou peu apparents. A ce propos, notons les cas publiés par Cordier, Lagèze et Mounier-Kuhm, ensuite le cas de Halphen, où seul l'examen endoscopique de la trachée et des bronches a mis en évidence des angiomes localisés à ces organes et a permis d'éliminer une tuberculose pulmonaire.

Il faut aussi éviter de confondre l'angiomatose hémorragique familiale avec les angiomes simples acquis ou congénitaux.

TRAITEMENT

Le traitement de la maladie de Rendu-Osler, dans l'ignorance où nous sommes de son étiologie, ne peut être que symptomatique. Il doit être proportionné à la gravité des symptômes présentés. Il aura un double but : diminuer l'importance et la fréquence des hémorragies d'une part, et favoriser la régénération sanguine d'autre part. Pour lutter contre les hémorragies, on aura recours à un traitement local, par cautérisation, électro-coagulation, neige carbonique au niveau des angiomes. De plus, par une médication appropriée, on augmentera la coagulabilité du sang. Dans notre premier cas, les injections intramusculaires de sang total (hétérohémothérapie) ont nettement diminué les hémorragies. Dans le but de favoriser l'hématopoïèse la malade a reçu du fer réduit.

Il peut se faire qu'à la suite des hémorragies qu'ils ont présenté, les malades se trouvent dans un état d'anémie tel que la question d'une transfusion se pose. A ce propos, Fitz Hugh a signalé

une intolérance croissante aux transfusions sanguines; cependant, d'autres auteurs ont appliqué ce traitement à leurs malades sans inconvénient ni accident.

CONCLUSIONS

1. Nous avons analysé dans ce travail deux cas d'angiomatose hémorragique héréditaire très particuliers en raison de l'existence : dans le premier cas, de paquets phlébectasiques localisés en diverses régions non symétriques du membre supérieur gauche qui affectaient un caractère héréditaire, le père de la malade en ayant présenté de semblables dans la même région; et dans le deuxième cas de varices des membres inférieurs, une hernie inguinale et un varicocèle gauche qui avaient également un caractère héréditaire. Par ailleurs, les deux cas présentaient les signes classiques de la maladie de Rendu-Osler : présence d'angiomes et de télangiectasies cutanés et cutanéomuqueux, des hémorragies nasales, intestinales et géniales (cas I), ayant précédé l'apparition des dystrophies vasculaires.

2. Le fait que chez ces deux malades il n'y avait ni tares plasmatiques, ni tares hépatiques, mais il

existait des tares proprement endothéliales : angiomes, télangiectasies, varices, phlébectasies, réalisant le *status varicosus* de Curtius, permet de penser qu'il s'agit d'une entité particulière bien distincte et de l'hémophilie et de l'hémogénie et dont le substratum fondamental réside dans une dyscrasie ou mieux dysplasie endothéliale, constitutionnelle et héréditaire. Dans le même sens plaide aussi la reconstitution des phlébectasies du premier cas au voisinage des varices qui ont subi une exérèse.

3. La biopsie des phlébectasies chez notre malade a montré une véritable nécrose de tout l'ensemble des tuniques veineuses à leur niveau, envahissant même la lumière du vaisseau. On peut rapprocher cette constatation de celles qui ont été faites en particulier par Rosenthal et Unna, pour lesquels la lésion principale est une dégénérescence conjonctive intéressant l'appareil de soutien mésenchymateux.

4. La seule thérapeutique à considérer, en dehors du traitement local des angiomes, consiste dans le traitement général des hémorragies. Comme dans celles des états hémophiliques et hémogéniques, l'hémothérapie, même sous la simple forme d'hé-

térohémothérapie par injections intramusculaires de petites quantités de sang, donne des résultats excellents et assez durables.

Vu : *le Doyen*,
TIFFENEAU.

Vu : *le président*,
N. FIESSINGER.

Vu et permis d'imprimer,
Le recteur de l'Académie de Paris :
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- Abrami.* — Soc. Méd. Hôp. Paris, 11 juillet 1930.
- Adant.* — Journal de Médecine de Paris, 10 janvier 1935, p. 32.
- Aitken.* — Lancet, 1909, I, 444.
- Ch. Aubertin et G. Sée.* — Le sang, n° 8, 1933.
- Ch. Aubertin et Robert Lévy.* — Angiomatose hémorragique familiale. (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 10 juillet 1931, p. 1327.)
- Ch. Aubertin, R. Lévy et M^{lle} Baclesse.* — L'angiomatose hémorragique familiale (maladie de Rendu-Osler). (La Presse Médicale, 1933, p. 185.)
- Arrak.* — Deutsch. Arch. f. Klin. Med., t. CXLVII, 1925, p. 287.)
- Babington.* — The Lancet, 1865, II, p. 365.
- L. V. Bogaert (d'Anvers).* — Sur l'angiomatose hémorragique héréditaire avec splénohépatomégalie. (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 15 décembre 1933.)

Boston. — Am. Journ. of Med. Scienc., t. CLXXX, n° 6, 1930, p. 798.

H. Bourgeois. — Angiomatose de la pituitaire. Maladie de Osler-Rendu. (Annales d'Otolaryngologie, 1933, p. 730.)

A. Brown-Kellz. — Glasgow Med. Journal, 1906, p. 411.

A. Cain et P. Oury. — Hémorroïdes et angiomatose hémorragique. (Presse Médicale, 20 mai 1933.)

Canale. — Rivista di Clinica Medica, 15 juin 1930.

Chauffard. — Gazette des Hôpitaux, 27 octobre 1896, t. XIII, série 3, p. 252.

O. Chiari. — Erfahrungen auf dem Gebiete des Hals. u. Nasenkrankheiten. Wien, 1887, p. 59.

V. Cordier, P. Legèze et P. Mounier-Kuhn. — Les hémoptysies dans l'angiomatose hémorragique d'Osler. (Soc. Méd. Hôp. Lyon, 19 février 1935.)

H. Curschmann. — Ueber familiares Nasenbluten als Ausdruck einer Pseudohaemophilie. (Klin. Wochenschr., 12 avril 1930, p. 677.)

Fr. Curtius. — Untersuchungen ueber das menschliche Venensystem. I. Mitteilung Deutsch. (Arch. f. Klin. Med., 162, p. 194, 1928.)

- II. Mitteilung, 162, 330, 1928.
- III. Mitteilung : Septumvaricen und Osler-
sche Krankheit als Teilerscheinung allgemeiner
ererbter Venenwanddysplasie (Status Varicosus).
(Klin. Wochenschrift, n° 45, 4 novembre 1928,
p. 2141.)
- Darier.* — Précis de dermatologie. Masson, Paris,
1928, p. 1009.
- Dore.* — Multiple familial télangiectasis. (Proc.
Roy. Soc. Méd., t. XX, mai 1927.)
- M. Duvoir, L. Pollet, H. Bouley et E. Orinstein.* —
A propos d'un cas d'angiomatose hémorragique.
Maladie de Rendu-Osler. (Soc. Méd. des Hôp. de
Paris, 31 janvier 1936.)
- East.* — Proc. Roy. Soc. Med. (Clin. Sect.), 1924,
p. 14.
— Lancet, 13 febr. 1926, p. 332
- Edel, V. Gilse et C. Postma.* — Acta oto-laryng., 13,
525-542, 1929.
- Ch. Flandin et Soulié.* — Soc. Méd. des Hôp. Paris,
21 décembre 1928.
- Gilbert-Dreyfus.* — L'Hôpital, février 1932.
- E. Gjessing.* — Telangiectasia hereditaria haemor-

ragica (Osler). (Dermatol. Zeitschrift. Bd. XXIII, avril 1916.)

Hyman I. Goldstein. — I. Goldsteins heredofamilial angiomatosis with recurring familial hemorrhages (Rendu-Osler, Weber's disease). (Arch. of Internal Medicine, 48, 1931. Chicago.)

— Intern. Clin. 3 : 148, septembre 1930; 4 : 253, décembre 1930.

— Arch. of Intern. Med., n° 5, novembre 1931.

— Riforma Med., 52, 256, fébr., 22, 1936.

J. Goffin et P. Basténié. — Le Scalpel, I, 1934, p. 830.

René, A. Gutmann, F. Laval et G.-S. Schlumberger.
— Hémorragies digestives chez un angiomateux. (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 29 janvier 1932, p. 151.)

Guthrie. — Lancet, 1902, I, 1243.

Gougerot. — Paris Médical, 31 août 1918.

Gougerot et Desaux. — Ann. Mal. Vénér., 1920, p. 599.

Gougerot et P. Blum. — Ann. Mal. Vénér., juillet 1914, n° 7.

Halphen. — Annales d'Otolaryngologie, 1933, p. 732.

Hanes. — John Hopkins Hosp. Bull, 1909.

Hawthorne. — The Lancet, 1906, I.

P. Hennebert et J. Schuermans. — Soc. Clin. Hôp. de Bruxelles, 11 mai 1935.

Fitz Hugh. — Am. Journal Med. Sciences, t. CLXVI, 1923, p. 884.

— Am. Journal of Med. Sciences, t. CLXXX, febr. 1931, n° 2.

A. Janerneck. — Morbus Osler. (Ztschr. Laryng. Rhin. Otol., 25, 38-40, 1934.

Josserand. — Bull. Méd. Hôp. Lyon, 1902, p. 244.

Kelly. — Glasgow Med. Journal, n° 6, 1906, t. LXV.
— Proc. Roy. Soc. Med. (Laryng. Sect.), t. I, n° 5, 1908.

Koffler. — Wiener Klin. Wochenschr., 1908.

Korach. — Ges. niner. Med., januar 1930.

Kosiner. — Ueber Familiaere Teleangiectasie. (Klin. Wochenschrift, n° 20, 18 mai 1935.))

Lacaze et Mounier-Kuhn. — Soc. d'Oto-Rhino-Laryng. de Lyon, 4 mars 1932.

Laffont. — La Presse Médicale, 1909, p. 763,

Laignel-Lavastine et Tinel. — Soc. Méd. Hôp. Paris,
23 juillet 1920.

Wickham Legg. — The Lancet, 1876, II, p. 856.

R. Leroy. — La Médecine, n° 4, 1931, p. 234.

J. Robert-Lévy. — L'angiomatose hémorragique
héréditaire (maladie d'Osler). (La Médecine, 1931,
p. 236.)

Liebmann et Ottenberg. — J. Am. Med. Assoc., 81,
1923.

M. Lœper et J. Baumann — La léiasthénie. (La
Presse Médicale, 4 septembre 1929.)

Madden. — The Journal of the A. M. A., n° 6, 10 fé-
vrier 1934.

Memmesheimer. — Dermat. Zeitschr., 1928.

W. Milbradt. — Erfolgreiche Lebertherapie bei
einem Fall von Teleangiectasia hemorrhagica
hereditaria (Osler's disease) mit Leberstörung.
(Arch. f. Dermat. u. Syphil. Berlin, 1933, p. 34.)

Milian, Périn et Langlois. — Angiomatose hémor-
ragique familiale (maladie de Rendu-Osler). (Soc.
de Derm. et de Syphiligraphie, 15 juin 1933.)

Morard. — Un cas de larmes de sang. (Soc. Méd.
Alger, 7 février 1936.)

Moulonguet. — Annales d'Otolaryngologie, 1933, p. 730.

P. Mounier-Kuhn. — Nouveau cas de maladie de Rendu-Osler. (Lyon Médical, n° 151, 1933, p. 760.)

S. Neumark. — Dziedziczna krwotoczna naczynkowatosc (Choroba Oslera). (Polska Gazeta Lekarska, 8 octobre 1933, t. XII, n° 41-42.)

W. Osler. — On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. (Johns Hopkins Hospital Bulletin, 1901.)

— Quarterly Journal of Med., octobre 1907, t. I, p. 55.

Ph. Pagnicz, A. Plichet et Ch. Rendu. — Contribution à la connaissance de la maladie de Rendu-Osler (angiomatose hémorragique), à propos de deux cas anormaux. (Acad. de Médecine, 26 mai 1936.)

Pearson. — The Lancet, 1904, p. 91.

A. Paetzold. — Die Hautkapilaren bei Status varicosus. (Dtsch. Arch. f. Kl. Med., 171, 1931.)

Reiniger. — Wiener. Klin. Wochenschr., 28 novembre 1931, p. 1590.

M. Rendu. — Epistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. (*Gazette des Hôpitaux*, 1896, p. 1322.)

F. Rosenthal et P. Unna. — Ueber das Wesen der Oslerschen Krankheit. *Klin. Wochenschrift*, n° 22, 3 juin 1933, p. 865.)

Rudolf Schœn. — Familiaere Telangiectasie mit abituellem Nasenbluten (Telangiectasia hereditaria haemorrhagica Osar). (*Deutsch Arch. f. Kl. Med.*, 1930, p. 156.)

Sequiera. — *Proc. Roy. Soc. Med. (Dermat. Sect.)*, t. VI, 1912, p. 128.

A. Sezary, P. Lefèvre et A. Horowitz. — Angiomatose héréditaire familiale. (*Soc. de Dermat. et Syphiligr.*, 14 mai 1936.)

A. Sokolowski. — Angiomatosis haemorrhagica hereditaria. (*Polska Gazeta Lekarska*, 1936, 24-26.)

Steiner. — *Arch. of. Intern. Med.*, t. XIX, 1917, p. 194.

Sydney. — *Proc. Roy. Soc. of Med.*, t. I, n° 5, 1908.

K. Ullmann. — Ueber Begriff und Krankheitsbilder der Angiomatosis. (*Wiener Klin. Wochenschrift*, 1930, p. 1538.)

- F. P. Weber.* — Intern. Clin., 2, 131-134, juni 1931.
— Brit. J. Dermat, 48, 182, april 1930.
— The Lancet, 1907.

P. Emile-Weil. — Etude sur les angiomateux. (Le Sang, 1927, p. 35.)
— Deux cas d'angiomatose hémorragique héréditaire. 25 juin 1926.

P. Emile-Weil et P. Isch-Wall. — Angiome et hémogénie. (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 11 juillet 1930.)

P. Emile-Weil et Lévy-Franckel. — Le Sang, n° 3, 1936, p. 661.

R. J. Weissenbach et G. Basch. — Maladies des capillaires sanguines, dans Traité de Dermat. clinique et thérapeutique. Doin, 1933, t. II, fasc. 2, p. 91.

E. Wittkower et B. Rarcy. — Beitrag zur Osler-schen Krankheit. (Zeitschrift f. Klinische Medecine, Berlin, 1933.)

